

実験的脳動脈瘤の初期変化

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：菊池晴彦教授）

金 崔 坤

〔原稿受付：昭和62年10月31日〕

Early Changes of Experimentally Induced Cerebral Aneurysms in Animals

CHOEGON KIM

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. HARUHIKO KIKUCHI)

To make clear the pathogenesis of cerebral aneurysms, it is essential to study the very early stages of aneurysmal development. While, in autopsy materials, it is difficult or even impossible to tell any minute changes at the cerebral arterial bifurcations to be a very early stage of aneurysmal formation. Using animal models of the disease, it is possible to study many bifurcations at the same anatomical location in animals with the same biological conditions.

In the present study, the following experiments were done in order to elucidate the etiology and the pathogenesis of saccular cerebral aneurysms.

Experiment 1

The bifurcation of anterior cerebral artery/olfactory artery (ACA/OA) was histologically studied both in control and experimental rats treated with unilateral carotid ligation and renal hypertension. Early aneurysmal changes were always present just distal to the apical intimal pad on the side of ACA. The elastic lamina was thinned and fragmented just distal to the pad even in the very early stage of aneurysmal formation, when the medial layer there was still present.

Under augmented hemodynamic stress by experimental treatment, degenerative changes of the elastic lamina and involvement of the medial layer are considered to result in aneurysm formation.

Experiment 2

For the induction of saccular cerebral aneurysms in primates, 14 cyanomolgous monkeys were treated with ligation of the unilateral carotid artery, beta-aminopropionitrile (BAPN) feeding and various procedures for inducing renal hypertension. Hypertension about 200 mmHg was produced only in 5 animals in which posterior branches of bilateral renal arteries were

Key words: Experimental cerebral aneurysms, Primate, Internal elastic lamina, Rat, Early Changes.

索引語：実験的脳動脈瘤，霊長類，内弾性板，ラット，初期変化。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

ligated at an interval of one week. Cerebral aneurysms were found in 3 of these hypertensive animals.

Lasting severe hypertension, augmented hemodynamic stress and connective tissue disorder are thought to be very important for inducing cerebral aneurysms in primates.

Experiment 3

The bifurcation of internal cerebral artery/posterior communicating artery (ICA/PComA), was histologically studied both in control and experimental monkeys treated with unilateral carotid ligation, renal hypertension and BAPN feeding.

Early aneurysmal changes were always found not at the apex where the medial defect was observed, but on the side of PComA. The degenerative changes of the internal elastic lamina seemed to precede to those of the medial layer.

Conclusion

For the induction of cerebral aneurysms not only in rats but in primates, hypertension, augmented hemodynamic stress and connective tissue disorder were proved to be very important.

In both animals, early aneurysmal changes were always found not at the apex, but on the side of one branch where augmented hemodynamic stress would be in work. Thinning and disappearance of the internal elastic lamina are considered to occur to result in aneurysmal development, under augmented hemodynamic stress by experimental treatments.

はじめに

ヒト嚢状脳動脈瘤の成因に関しては、先天的中膜欠損あるいは内弾性板の退行変性等が病理組織学的観点から注目されてきた^{2,3,5,6,11,26)}。脳動脈瘤の発生および増大の機構を明らかにするには動脈瘤の初期変化を検討する必要がある。しかし、ヒト脳血管においては、病理組織学的変化が微細であればあるほど、その変化が脳動脈瘤の初期変化であると判断することは難しくなる^{11,26)}。脳動脈瘤の非常に早期の変化を同定するには、肉眼的に明らかな動脈瘤からより微細な組織学的変化までを、一連の連続的な変化として逆行性にとらえる必要があり、これは動物モデルを用いて初めて可能となる。本研究では、脳動脈瘤の pathogenesis をより明らかにする目的で、まずモデルラットにおける脳動脈瘤の様々な変化を内弾性板に焦点をあて光顕的に検索した。次に、ラットモデルからの情報を補うものとして、サルにおける脳動脈瘤の誘発を試みた。更に、このサル脳血管分枝部における動脈瘤の初期変化を光顕的に検索した。

実験(1)：ラット脳血管における脳動脈瘤発生、増大に伴う内弾性板の変化

1. 目的

我々の開発したラットモデルにおいて、前大脳動脈(ACA)/嗅動脈(OA)分枝部は脳動脈瘤好発部位の一つである。種々の発生段階にあるこの血管分枝部を多数の処置例において観察することにより、肉眼的にも明らかな嚢状動脈瘤からより初期の病変までの様々な病理学的変化を、解剖学的に同一の部位において検討することが可能となる。さらに、これらの変化を連続的にとらえ、無処置対照例での所見と比較すれば、血管分枝部における微細な病理学的変化を脳動脈瘤の初期病変としてとらえることが初めて可能となる。

本実験ではACA/OA分枝部における血管壁の病理学的変化を、脳動脈瘤初期変化という観点から、特に内弾性板の障害に注目して検討した。

2. 材料および方法

7週齢の雄 Sprague-Dawley ラット13匹に、それぞれ pentobarbital 麻酔下 (50 mg/kg, 腹腔内投与) で左総頸動脈結紮と両側腎動脈後枝結紮とを行った。1週間後より 1% NaCl を飲料水として投与した。4匹

の同週齢ラットを無処置対照動物として用い、全例を処置後3ヶ月目に屠殺した。各々の動物は pentobarbital 麻酔下に腹部大動脈、下大静脈に 23G エラスター針を挿入し、まず大動脈より瀉血しつつ下大静脈より生理食塩水を注入した。動脈圧が低下した後、大動脈より生理食塩水を注入しつつ下大静脈より瀉血し、頭部および上半身を灌流した。その後、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) にて調整した 2% グルタルアルデヒドおよび 1.5% パラホルムアルデヒド混合液で灌流固定した。さらに実体顕微鏡下に脳底部主要動脈を剝離し、両側 ACA/OA 分枝部を切り出し、2% タンニン酸-2% グルタルアルデヒド混合液 (pH 7.2) に 24 時間浸漬固定した。0.1 M リン酸緩衝液にて洗浄し、1% オスミウム酸で後固定、上昇アルコールで脱水し、エボン包埋を行った。ultramicrotome でミクロン切片を作製し、toluidine blue 液で染色し、観察し

た。

3. 結 果

1) 対照動物群

ACA/OA 分枝部は 20-50 度の角度を以て分枝し、分枝直後の血管径は ACA が OA の約 2 倍であった。血管分枝部においては内膜隆起 (intimal pad) が常に分枝部頂部から ACA 側に偏して存在していた。内膜隆起は、中膜筋細胞に類似した紡錘形の細胞と、これらの細胞間隙に存在する豊富な結合織により構成されていた。内弾性板は OA 側から分枝部頂部にかけて一定の厚さを保ち、断裂することなく連続して存在していたが、内膜隆起内では数層に分裂、断裂していた。内膜隆起の ACA 側遠位部では内弾性板がさらに菲薄化、断裂を示す部分が存在していた。ACA 側のさらに遠位部にいたると、内弾性板は連続しており、菲薄化は認められなかった。中膜筋層は連続した 3-5 層

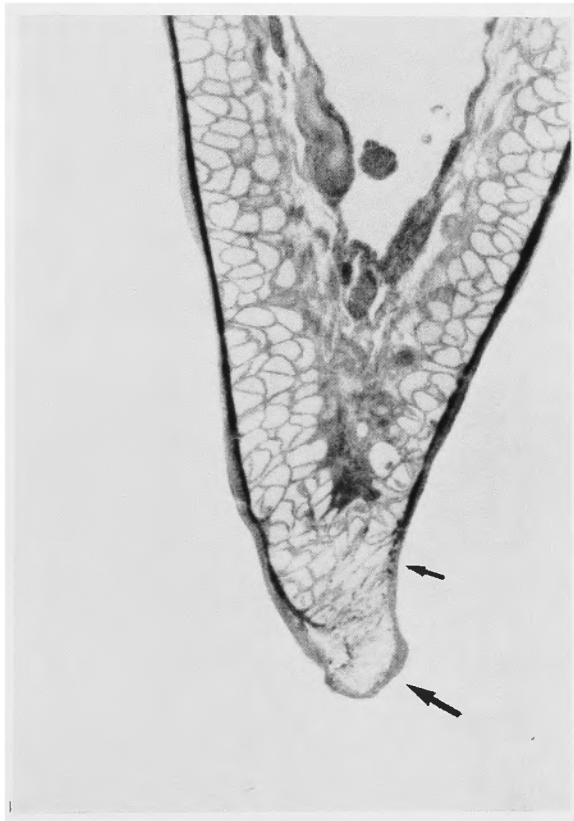


Fig. 1. ACA/OA junction in a control rat. The intimal pad (large arrow) is observed just distal to the apex on the side of ACA. The internal elastic lamina is thinned and fragmented for a short distance just distal to the pad (small arrow). A defect of the medial layer is not found. (X400)

の平滑筋細胞によって構成されていた。明らかな中膜欠損は分枝部頂部,あるいは内弾性板が断裂を示す部位においても認められなかった (Fig. 1).

2) 処置動物群非結紮側分枝部

13個体より12分枝部を取り出し, 光顕的に観察したところ, 動脈瘤発生にともなう様々な変化が認められた。即ち, 肉眼的に明らかな動脈瘤様膨隆が認められるもの, 外膜側からは膨隆として認められないが, 組織学的に血管内腔の血管壁内陥入が認められるもの (small evagination), intimal pad の ACA 側遠位部に血管壁の浅い陥凹が認められるもの (shallow depression), あるいは明らかな陥凹が認められなかったもの (no depression) と, 大きく4群に分類された。それらの組織学的所見は以下の通りである。

2例で明らかな動脈瘤様膨隆が分枝部頂部に認められた。膨隆部の壁は, おもに結合織によって構成され, 内弾性板と中膜筋層は膨隆の起始部において消失, もしくは菲薄化した後, 動脈瘤壁内では消失していた。明らかな intimal pad は認められなかったが, 動脈瘤様膨隆の OA 側起始部において限局的な内膜の肥厚が認められた (Fig. 2).

3例で small evagination が分枝部頂部に接して

ACA 側に認められた。intimal pad が, 分枝部頂部から evagination の起始部にわたって存在, あるいは pad が evagination の壁の一部を構成する形で存在していた。内弾性板は intimal pad 内で分裂, 断裂した後, evagination の近位側起始部において消失していた。evagination の壁内では, 内弾性板は消失していた。さらにその遠位部においても菲薄化, 断裂を示した後, 連続した内弾性板へと移行していた。中膜筋層は, evagination の起始部にて菲薄化し, evagination の壁内では消失しており, evagination 壁は主に結合織によって構成されていた。内弾性板の欠損は中膜筋層の欠損よりも常に広範囲であった (Fig. 3).

5例で shallow depression を intimal pad の ACA 側遠位部に認めた。depression 内では, 内弾性板は菲薄化, 断裂, あるいは部分的に欠損しており, 特に depression の近位側起始部周囲では消失していた。depression 部の中膜筋層は, 他部におけるよりも菲薄化しており, しかも結合織に富んでいた (Fig. 4).

2例では明らかな陥凹を認めなかった。内弾性板は, intimal pad に連続する ACA 側遠位部において対照群におけるよりもより広範囲に菲薄化, 断裂していた。内弾性板が上記の変化を示した血管壁において, 中膜

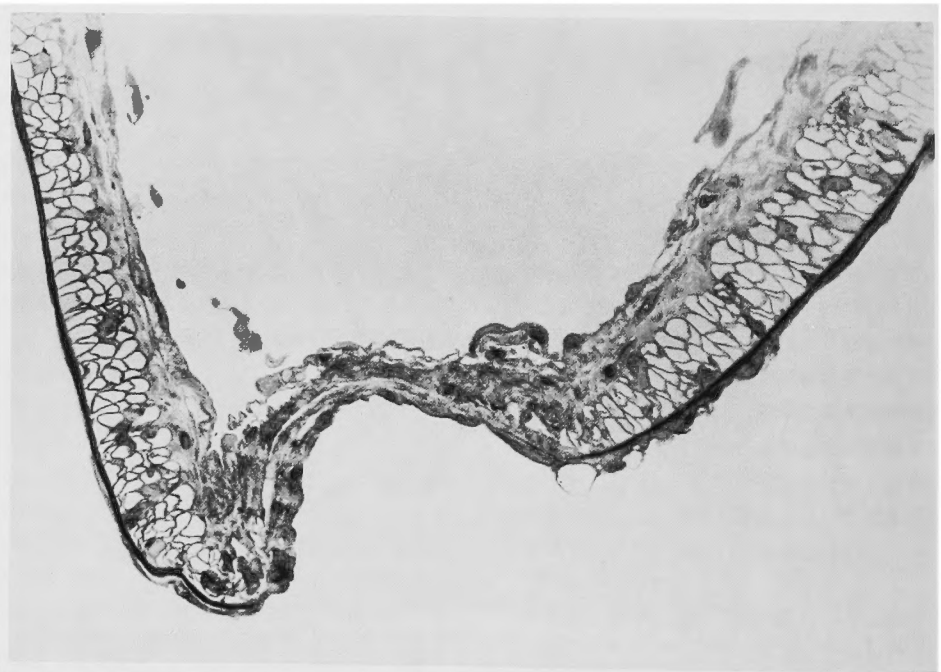


Fig. 2. An apparent aneurysm in a rat. The aneurysmal wall consists of connective tissue. The elastic lamina and the medial layer end abruptly at the entrance to the aneurysm. (X400)

筋層に明らかな菲薄化あるいは欠損は認められなかったが、繊維化が認められた (Fig. 5).

3) 処置動物群結紮側分枝部

13個体より12分枝部を取り出し、観察した。動脈瘤様膨隆や、組織学的に明らかな壁の陥凹等は認められなかった。

内膜隆起の ACA 側遠位部にて、内弾性板は対照群におけるよりも明らかに菲薄化、断裂の傾向を示した。同部の中膜筋層には菲薄化および欠損は認められなかった。

4. 結論

血管内腔の壁内陥入 (small evagination) は、ヒトにおいて動脈瘤の初期変化と考えられてきたが、本実験では small evagination が実験群のみに、しかも動脈瘤発生側のみに認められたこと、明らかな動脈瘤と同じ部位に発生していることなどから、動脈瘤の前状態であることが確認された。さらに、今回 shallow

depression と定義した浅い陥凹も、同様に small evagination の前状態であると判断される。従って、本実験から shallow depression が small evagination, そして aneurysm へと移行していくことが確認された。これらの変化は ACA/OA 分枝部頂部から ACA 側に存在する intimal pad の遠位部にまず認められることも明らかとなった。

初期病変部において、内弾性板の菲薄化、断裂、消失は、中膜筋層のそれよりも常に広範であった。さらに明らかな陥凹を認めない例においても、intimal pad の ACA 側遠位部においては、中膜筋層は正常構造を保っているにもかかわらず、内弾性板は明らかに菲薄化しており、断裂も認められた。従って、内弾性板の断裂、消失は中膜筋層の断裂、消失、あるいは壁膨隆に先行することが明らかとなった。

intimal pad の ACA 側遠位部における内弾性板の菲薄化、断裂は、軽度ながら無処置対照群においても認



Fig. 3. A small evagination in a rat. The wall is mainly composed of connective tissue. At the entrance, the elastic lamina and the medial layer end abruptly or tapered to disappear. (X400)



Fig. 4. A shallow depression in a rat. In the depression, fragmented and weakly stained elastic tissue is sparsely found. The underlying media is thinner than that in any other portion. (X400)

められた。これは動脈瘤の全く発生しない無処置ラットの ACA/OA 分枝部においても、動脈瘤前状態というべき組織学的変化が存在し、処置を加えることによりさらに内弾性板の変化が増強され、中膜筋層の退行変性が加わって動脈瘤へと移行するものと考えられた。

実験(II)：サルにおける実験的脳動脈瘤の誘発

1. 目的

ラットに脳動脈瘤が誘発可能となって以来、嚢状動脈瘤の pathogenesis に関する様々な知見が得られてきた。しかしながら、ラットにおいてはその個体が小さいため、脳血管摘出前に動脈瘤の存在を確認することが非常に困難であり、脳動脈瘤発生部位における血管壁の代謝に関する生化学的研究も著しく制限される。さらに、ラットとヒトの大きな種差は実験結果のヒトへの応用に制約を与えている。これらの理由から、サルに実験的脳動脈瘤の誘発を試み、新たな実験モデル

の確立をめざした。

2. 材料及び方法

推定年齢5歳、体重約3Kgの雌カニクイザル14匹に、ketamine hydrochloride 麻酔下(20 mg/Kg 筋注、以後30分毎に半量追加)に、左側総頸動脈を結紮し、腎性高血圧誘発手術を施行した。実験的高血圧誘発には種々の方法が知られているが^{4,7,19)}、それらの昇圧効果は動物の種によって著しく異なることが知られており、どの方法がサルにおいて効果的であるかは不明である²⁷⁾。高血圧誘発のため初期の2例(No.1,2)においては、8-字結紮法を用いた。即ち、両側の dorso-lateral skin incision の後に腎を剝離し、8-字型に結紮糸をかけることにより両側腎を同時に圧迫した。次の4匹(No.3-6)では、やはり8-字結紮法を用いたが、両側腎の処置は1週間の間隔をおいて一側ずつ施行した。次の1例(No.7)では、これまでと同様の皮切により両側腎動脈後枝を剝離した後、両側同時にこ



Fig. 5. No depression in a rat. The degree of thinning and fragmentation in the lesion is much stronger than that in the control. Under this elastic lamina, the medial layer shows focal fibrosis. (X400)

れを結紮した。最後の7匹 (No. 8-14) では、両側腎動脈後枝を一側ずつ一週間の間隔をおいて結紮した。全例において、術後一週間目から、1%食塩水を飲料水として投与し、さらに1週間後より lathyrogen の一種である beta-aminopropionitrile fumarate (BAPN, 東京化成) を0.2%の割合で混合した飼料を与えた。

血圧は月に一度、monometric method により左上腕動脈部で測定した。脳動脈瘤の存在は3ヶ月毎の脳血管撮影により、その有無を確認した。脳血管撮影には、原則として右上腕動脈を用いたが、数例においては右総頸動脈も使用した。ketamine hydrochloride 麻酔下に血管を剝離し、手術用顕微鏡下に0.65mmの外径をもつテフロンカテーテルを血管内に挿入した。3mlのMetrizamide (Amipaque) を1秒間で注入し、condenser 型の portable X-P 装置にて撮影した。撮影条件は、48 Kv, 10 mA とした。血管撮影終了時は、カテーテルを抜去し、血管の開口部を10-0ナイロン糸

にて縫合閉鎖した。

実験は、脳血管撮影にて脳動脈瘤を確認、あるいは各動物が衰弱するまで継続した。実験終了時、各動物は ketamine hydrochloride 麻酔下に下大静脈、腹部大動脈に19G エラスター針を挿入し、まず大動脈より瀉血しつつ大静脈より生理食塩水を注入した。血圧が低下した後は大静脈より瀉血しつつ大動脈より生理食塩水を注入し血液を灌流、その後0.1Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) で調整した2.5%グルタルアルデヒドおよび1.5%パラホルムアルデヒド混合液で大動脈より灌流固定した。脳底部主要血管を実体顕微鏡下で剝離し、外観を観察した後、血管分枝部を切りだした。前述の固定液で24時間浸漬固定し、洗浄、後固定、脱水、エポキシ包埋の後、ミクロン切片を作製し光顕的に観察した。

3. 結果

Table 1 に各群動物の最高血圧および結果を示す。

Table 1. Fate and Systolic Blood Pressure of Each Animal

No.	Period of Follow-Up	Systolic Blood Pressure (mmHg)				Aneurysm
		1	3 (months)	6	12	
1	0 day	—	—	—	—	(—)
2	4 days	—	—	—	—	(—)
3	6 months	160	135	109	—	(—)
4	12 months	150	115	85	75	(—)
5	12 months	155	108	87	79	(—)
6	12 months	132	104	100	89	(—)
7	3 weeks	—	—	—	—	(—)
8	2 weeks	—	—	—	—	(—)
9	2 weeks	—	—	—	—	(—)
10	12 months	195	213	210	195	(+): multiple
11	12 months	140	180	180	200	(+): multiple
12	12 months	215	210	205	200	(+): multiple
13	6 months	180	205	200	—	(—)
14	6 months	124	175	185	—	(—)

全例中5例は術後早期に死亡した。1例 (No. 1) は、右腎の剝離中に横隔膜を損傷したため気胸と無気肺をきたし死亡した。2例 (No. 2, 7) では、両側腎もしくは、両側腎動脈後枝の処置を同時に行ったところ、数日後より血尿と腹水が出現し、術後早期に腎不全にて

死亡した。他の2例 (No. 8, 9) は、術後の衰弱が著しく、2週間後に死亡した。

残りの9例は手術操作に良く耐え、左側総頸動脈結紮による明らかな右片麻痺も認められなかった。8-字結紮法を施行した例では、血圧は術後1ヶ月以内に

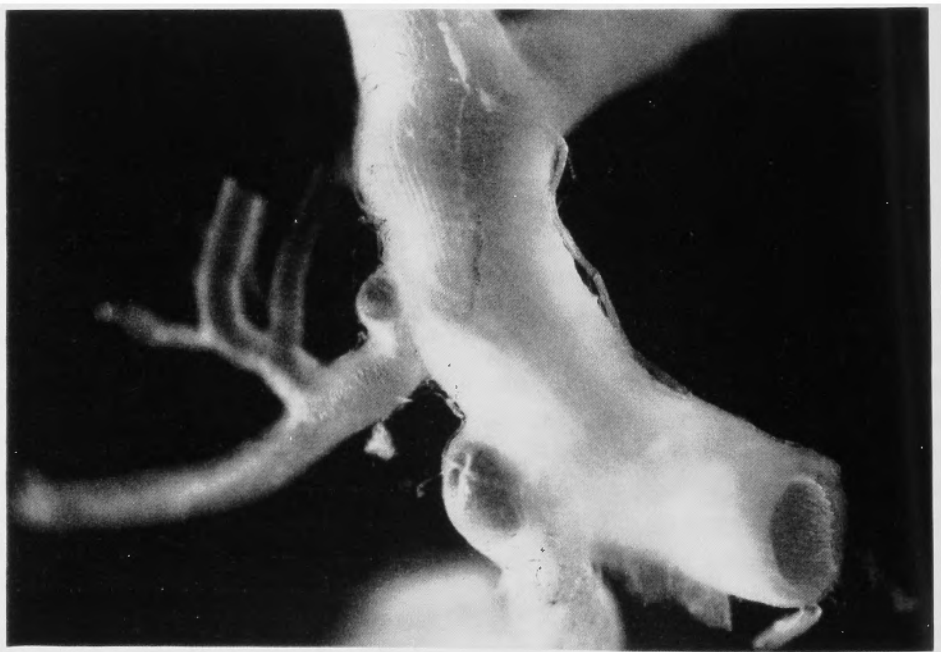


Fig. 6. Saccular aneurysms at the junctions of ICA/PComA, ICA/AchA of a monkey. The wall of each saccular aneurysm is very thin and semitransparent.

約 160 mmHg にまで上昇したが、次第に低下していき、術後 3-4 ヶ月目までに処置前の血圧となった。一方、腎動脈後枝の結紮を施行した例では、血圧は術後 1-2 ヶ月目までに約 200 mmHg に達し、以後実験終了時まで同程度の高血圧が維持された。

血管撮影は、長期生存した 9 例にて 3 ヶ月毎に行い、2 例において明らかな脳動脈瘤を認めた。そのうち 1 例 (No. 10) では術後 12 ヶ月目の血管写で、前回まで認めなかった囊状動脈瘤様陰影を左内頸動脈に認めた。ひきつづき行った剖検で、左内頸動脈から分枝する側頭葉への皮質枝の起始部における囊状動脈瘤を確認した。他の一例 (No. 12) では、術後 12 ヶ月目の血管写にて右内頸動脈 (ICA)/後交通動脈 (PCoMA) 分枝部に脳動脈瘤を認めた。剖検では、同部のみならず、右前大脳動脈 (ACA)/前交通動脈 (ACoMA) 分枝部、および右内頸動脈 (ICA)/前脈絡叢動脈 (AChA) 分枝部にも囊状動脈瘤を認めた (Fig. 6)。また、脳底動脈頂部から結紮側大脳動脈 (PCA) にかけて血管壁の膨隆

が存在した。

7 例では血管写上明らかな脳動脈瘤は認められなかった。それらのうち一例 (No. 11) は、術後 12 ヶ月目の血管写の 2 週間後に突然死亡した。剖検時、右側頸部に血腫が存在したが、クモ膜下血腫は存在しなかった。これらの所見から、血管撮影時の穿刺部が感染により破裂し、そのため出血死したものと思われる。脳底部血管を観察すると、ACA/ACoMA 分枝部に、動脈瘤を認めた。内部は血栓化し、動脈瘤の dome には daughter aneurysm も存在していた (Fig. 7)。脳底動脈頂部から結紮側 PCA にかけては血管壁の膨隆が存在した。他の 6 例では肉眼的動脈瘤は認めなかった。全例において、PCoMA は総頸動脈結紮側である左側において、右側よりも拡張蛇行していた。

組織学的に囊状動脈瘤では、内弾性板が動脈瘤起始部で消失、あるいは起始部のみならず parent artery においても起始部周囲で消失していた。中膜筋層は動脈瘤起始部から動脈瘤壁にかけ非薄化した後に消失、



Fig. 7. An aneurysm at the junction of ACA/ACoMA of a monkey. The whole AC-ACoM complex is involved in the aneurysm. A daughter aneurysm is observed.

あるいは起始部において突然に消失していた。動脈瘤壁には内弾性板および中膜筋層は認められず、壁は結合織のみによって構成されていた。壁内出血は認められなかった (Fig. 8)。数例においては、動脈瘤起始部における内膜の肥厚を認めた。1例では器質化した血栓が動脈瘤内部に存在していた。

4. 結 論

両側腎あるいは両側腎動脈の処置を同時期に行うと、各動物は急性腎不全の為に死亡した。一側ずつ処置を行った場合、8-字結紮による腎圧迫では有意の高血圧は持続しないが、両側腎動脈後枝結紮では、全例において 200 mmHg 程度の高血圧が実験終了時まで維持できた。

高血圧が持続できた例においてのみ、脳動脈瘤が ACA/AComA, ICA/AchA, ACA/PComA, さらに脳底動脈頂部においても誘発された。従って、サルに一侧総頸動脈を結紮し、両側腎動脈後枝を一側ずつ結紮し、さらに BAPN を負荷すれば、安全にかつ高頻度に脳動脈瘤が誘発できることが判明した。

サルにおいて誘発された実験的脳動脈瘤は、その発

生部位のみならず、組織学的にもヒト脳動脈瘤に非常に類似していた。

血管撮影は安全かつ繰り返し遂行することができるので、嚢状動脈瘤の発生時期を明らかにし、その増大過程を捉えることが可能であった。

実験(Ⅲ)・サル脳血管における動脈瘤初期変化

1. 目 的

ラットにおける初期変化の研究から、動脈瘤の成因には内弾性板の退行変性が強く関与していることが示唆された。一方、ラット脳血管分枝部においては明らかな中膜欠損が認められないこと、intimal pad が非常に大きいことなど、ヒト脳血管との違いがあることから、ラットでの脳動脈瘤初期変化をヒトにそのまま当てはめることは難しい。

本実験では、サルにおける脳動脈瘤好発部位の一つと考えられる ICA/PComA 分枝部における脳動脈瘤の初期変化を光顕的に検索した。

2. 材料及び方法

推定年齢 5 歳、体重約 3 Kg の雌カニクイザル 5 匹

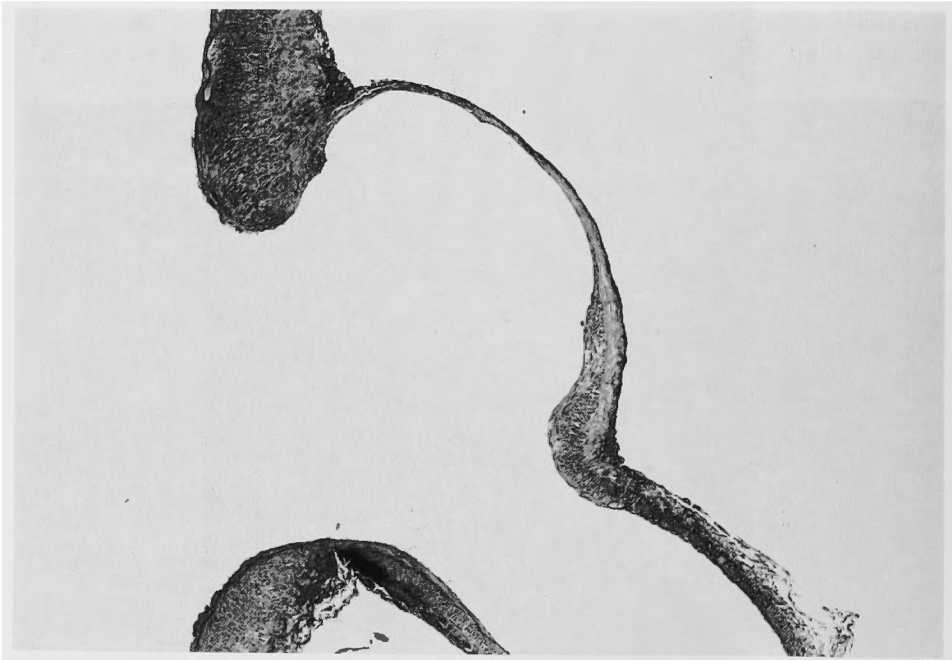


Fig. 8. Aneurysm at the junction of ICA/PComA of a monkey. The aneurysmal wall consists of connective tissue. The internal elastic lamina ends at the entrance to the aneurysm on one side, and it is absent even in the parent artery on the other side. The medial layer ends at the entrance on one side, and tapers to disappear on the other side.

に、実験Ⅱで判明した脳動脈瘤誘発の為の処置を施した。推定年齢5歳のメスカニクイザル2例を、無処置対照動物として用い、全例を処置後6ヶ月目に屠殺した。

実験Ⅱと同様の方法により、両側 ICA/PCoMA 分枝部を光顕的に観察した。

3. 結 果

1) 対照動物群

PCoMA は ICA に対して、100-115度の角度をもって逆行性に分枝していた。分枝部における ICA の径は PCoMA の約2倍であった。

血管壁は薄い内膜層によりおおわれ、分枝部頂部に明らかな限局性内膜隆起は認められなかった。分枝部頂部から ICA にかけて、内膜の軽度の肥厚を認めるものもあった。内弾性板は、ICA 壁から分枝部頂部にかけて、一定の厚さと連続性を保っていた。PCoMA 壁の内弾性板は ICA 壁や分枝部頂部に比べるとやや菲薄化していたが、PCoMA 壁全域にわたり、一定の厚さと連続性を保っていた。中膜筋層は ICA 壁では8-12層、PCoMA 壁では5-8層の中膜筋細胞によって形成されていた。中膜筋層の更に外側には、主に結合織によって形成された外膜層が存在した。分枝部頂

部では、中膜筋層はくさび状に欠損しており、この欠損部には外膜層と連続する結合織が存在した。中膜欠損部に接する ICA 側筋層には軽度の線維化を認めたが、PCoMA 側筋層には明らかな変化を認めなかった (Fig. 9)。

2) 処置動物群

処置動物の両側 ICA/PCoMA 分枝部には様々な組織学的変化が存在し、明らかな変化を認めないもの、内弾性板が消失しているもの、組織学的検索で初めて血管腔の動脈壁内陥入を認めるもの (small evagination) の3群に大別された。

明らかな変化の認められなかったものは、右側 (非結紮側) 1例、左側 (結紮側) 3例であった。

分枝部頂部周囲の内弾性板の消失は、右側2例、左側2例に認められた。内弾性板消失の範囲の狭いものでは、消失部は分枝部頂部から PCoMA 起始部に限局していた。内弾性板消失の範囲のより広範なものでは、PCoMA 側の内弾性板は広範に、ICA 側の内弾性板は分枝部頂部の周囲に限局して消失していた。内弾性板が消失した血管壁の中膜筋層には明らかな変化を認めなかったが、広範囲に内弾性板が消失していた例では、中膜筋層の部分的な菲薄化を認めた (Fig. 10)。

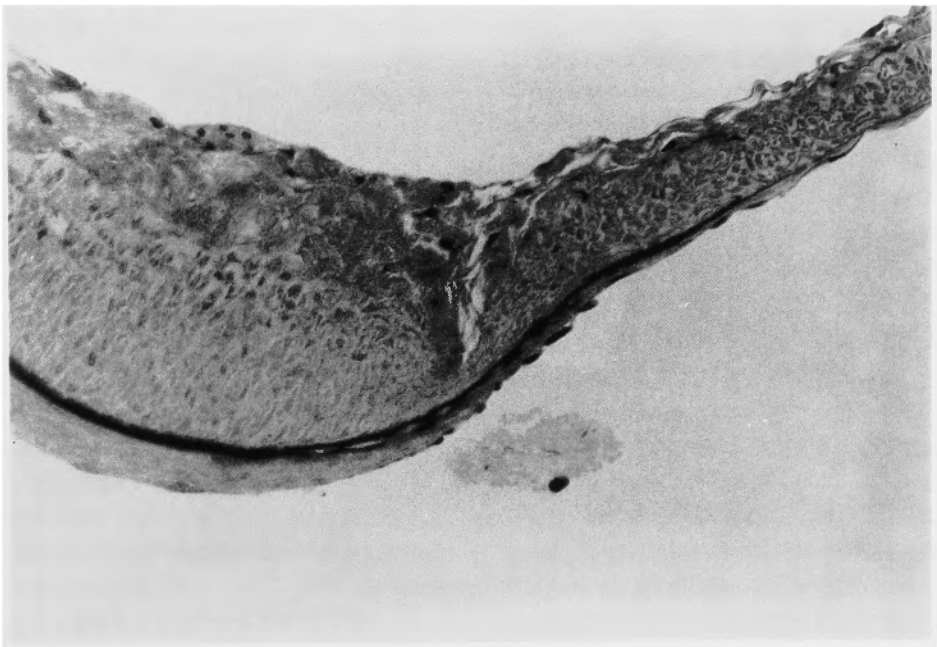


Fig. 9. ICA/PCoMA junction in a control monkey. An defect of the media is observed at the apex. The internal elastic lamina is continuous along the bifurcation. (X200)

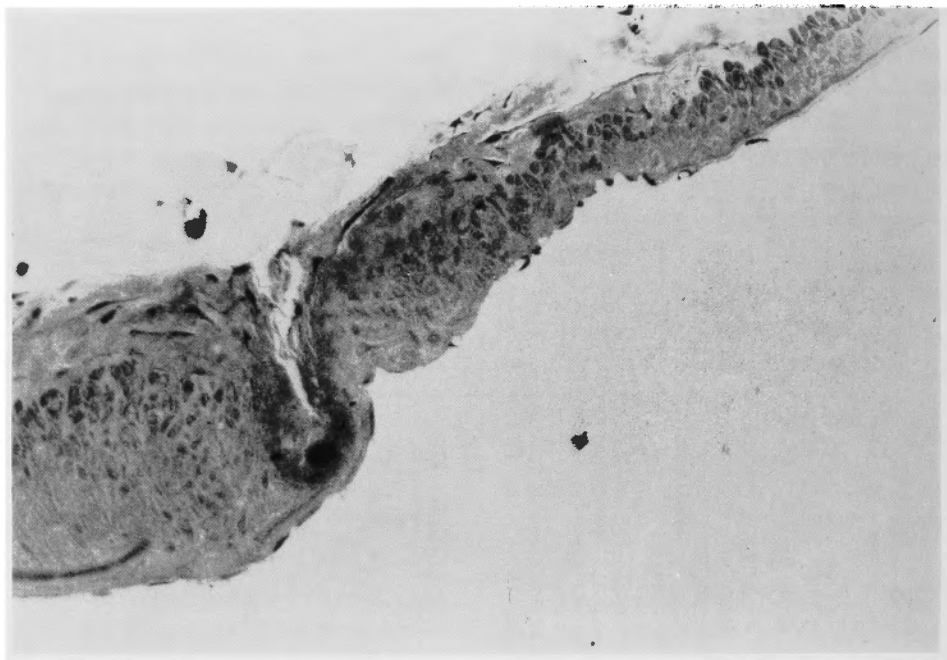


Fig. 10. Disappearance of the internal elastic lamina in a monkey. The elastic lamina is disappeared mainly on the side of PComA. (X200)

small evagination は右側 2例に認められた。small evagination は中膜欠損部に接して、分枝部頂部から PComA 側に偏して存在していた。内弾性板は、small evagination 部のみでなく、ICA 壁、PComA 壁においても消失していたが、PComA における消失のほうがより広範囲であった。evagination 部において中膜筋層は菲薄化し、線維化を伴っていたが、連続性は保たれており、明らかな欠損は認められなかった。病変部の外膜は、血管壁の他の部分に比して菲薄化していた (Fig. 11)。

4. 結 論

サル の ICA/PComA 分枝部における脳動脈瘤の初期変化は、1) 明らかな変化を認めないもの、2) 内弾性板の消失を認めるもの、3) small evagination の存在を認めるものの 3群に大別された。2) から 3) の何れの群においても、動脈瘤の初期変化は常に分枝部頂部から PComA 側に偏して存在しており、初期変化と中膜欠損の存在部位は一致しなかった。

3) の全例において、内弾性板消失の範囲は中膜筋層菲薄化および線維化の範囲に比し常に広範囲であった。2) の例では、中膜筋層に明らかな変化を認めない例でも内弾性板は既に広汎に消失していた。従って、内

弾性板の変化は常に中膜筋層の変化に先行するものと思われた。

考 察

1. Etiology

ヒト脳動脈瘤の病因に関しては、様々な因子が考慮されてきたが²⁵⁾、未だ明確な結論は得られていない。我々の開発したラット脳動脈モデルでの病因の分析により、ラット脳動脈瘤の発生には、1) 高血圧、2) hemodynamic stress の亢進、3) 結合織、特に elastica の代謝異常が非常に重要で、特に前二者は必須であることを明らかにした^{9,10)}。本研究ではさらに、サルにおいても同様に、lathyrogen の一種である BAPN を投与することで血管を脆弱化させ、さらに一側頸動脈結紮と高血圧で脳血管に強い hemodynamic stress を負荷することにより、脳動脈瘤を誘発することに成功した。したがって、霊長類においても脳動脈瘤発生にこれらの因子が非常に重要であることが確認できた。

ヒト脳動脈瘤の発生に高血圧が関与するか否かはまだ定説はないが^{20,25)}、脳動脈瘤多発例に限れば、動脈瘤の数と高血圧の存在の間に明らかな相関関係が存在

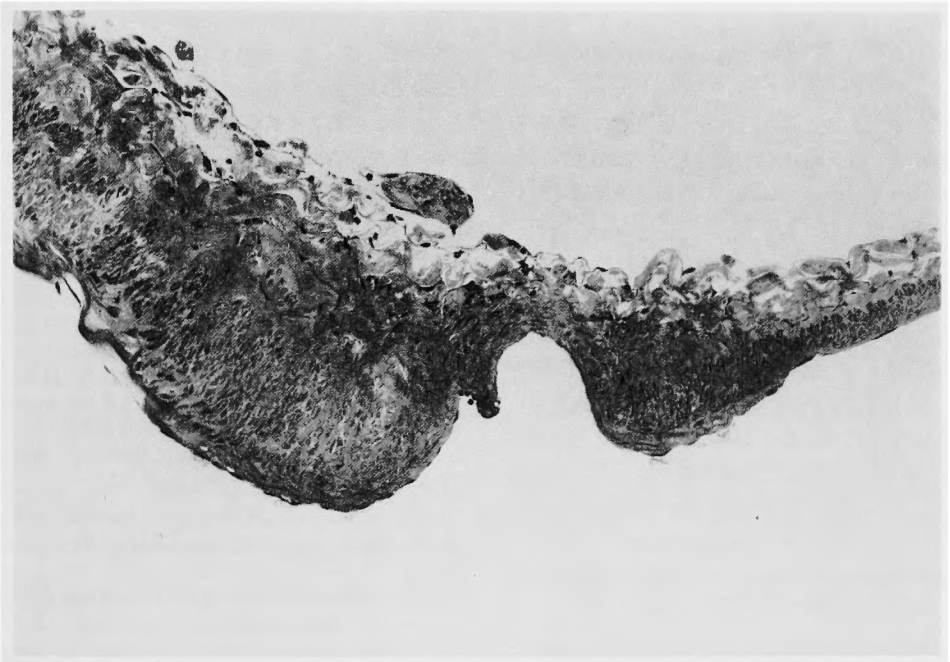


Fig. 11. Small evagination in a monkey. A small evagination is observed not at the medial defect, but on the side of PComA. (X200)

することが報告されている²³⁾。ラットモデルでは、高血圧は動脈瘤の発生に非常に重要であった²⁴⁾。本研究でも、脳動脈瘤は持続的な高血圧を認めたサルには誘発できたが、一過性の高血圧しか認めなかったサルでは誘発できなかった。従って、持続する高血圧は脳動脈瘤の発生、および増大に、非常に重要な役割を果たすものと思われる。

一側総頸動脈の結紮は、対側の Willis 輪の前半部と同側 Willis 輪の後半部の hemodynamic stress を亢進させると考えられる。実際、頸動脈結紮後の対側頸動脈の血流増加は、ヒトにおいて実証されている²⁵⁾。サル脳動脈瘤のほとんどは、Willis 輪の前半部では非結紮側に、後半部では結紮側に発生しており、これらはすべて stress の亢進していると思われる部に一致した。ラットにおいても、hemodynamic stress の亢進する部と動脈瘤発生部の相関は、確認されている。ヒト Willis 輪の variation も動脈瘤例において有意に高く、この事実も動脈瘤の成因に hemodynamic factor が強く関与していることを示唆している¹⁶⁾。頸動脈の結紮は、そのみではウサギやラットに動脈瘤を発生させ得なかったが¹²⁾、hemodynamic stress を亢進させることにより、動脈瘤発生、増大において重要な因子

の一つになるものと思われる。

本研究では、用いたサルの全例に BAPN を投与した。従ってサルにおける脳動脈瘤の発生に BAPN がどれ程重要な役割を果たしているかは、この実験では明らかでない。ラットにおいて、BAPN は脳動脈瘤誘発の必須条件ではないが、動脈瘤発生頻度の向上に明らかな効果があることを明らかにした。BAPN は、結合織の代謝障害をおこし、特に elastica に関しては、その生成を傷害することにより動脈瘤の発生に関与すると思われる^{15,17)}。ヒト動脈瘤例の中には、collagen の異常を認めるものもあり²⁴⁾、今後サルを用いたモデルにおいても BAPN を用いない例との比較などにより、結合織代謝異常の意義を明らかにしていく必要がある。

2. Pathogenesis

(1) 初発部位

ラット ACA/OA 分枝部とサル ICA/PComA 分枝部には、medial defect の有無、intimal pad の形態、分枝角度の大小など相違点が多い。にもかかわらず、両動物に同様の処置を加えることによって、両者とも非結紮側の分枝部に嚢状動脈瘤が発生した。両分枝部において動脈瘤は、頂部そのものでなくラットでは

ACA, サルでは PComA に偏して発生した。非結紮側におけるこれらの分枝は、結紮により代償性血流増加の起こる吻合路であり、強い hemodynamic stress がかかる部位であると考えられる。従って、脳動脈瘤の初発部位は、medial defect そのものではなく、頂部から強い hemodynamic stress のかかる分枝側に偏して存在すると考えられる¹⁴⁾。

(2) 初期変化

脳動脈瘤発生の様々な段階にあるラットおよびサルの血管分枝部を用いた dynamic study により、内弾性板の断裂、消失は、血管壁膨隆に先行することが明らかになった。さらに内弾性板の障害は、中膜筋層の光顕的变化にも先行することが判明した。これらの事実から、脳動脈瘤の発生には内弾性板の変化が非常に重要であり、この変化は高血圧や hemodynamic stress の亢進により生じるものと思われた。

(3) hemodynamic stress および高血圧の意義

ラットの ACA/OA 分枝部での SEM を用いた研究では、intimal pad の ACA 側遠位部には、pad に沿って浅い陥凹 (juxta-apical groove) が存在し、同部の内皮細胞は動脈瘤発生の早期から傷害されていることが、明らかとなっている^{18,22)}。本研究において juxta-apical groove の位置は pad の遠位部で内弾性板が菲薄化、断裂をきたす部位と一致した。従って、亢進した hemodynamic stress は、内皮を傷害することにより内弾性板の変化に関与するものと思われる。

高血圧は、内皮細胞傷害性に働くといわれている¹⁹⁾。ラット脳動脈瘤モデルでは、内皮間隙に好中球が付着していることが明らかとなっている^{18,22)}。この様な好中球由来するライソゾーム酵素、ことにエラスターゼは、内弾性板の変性に関与しているものと思われる¹⁾。また、高血圧例では血管壁のエラスターゼ活性も亢進していることが知られている²⁹⁾。脳動脈瘤の発生に際しても、血管壁由来のエラスターゼが内弾性板の変化に関与しているものと思われる。

3. まとめ

高血圧、hemodynamic stress の亢進、結合織の代謝障害により、ラットのみならず、種の上でヒトに非常に近いサルにおいても動脈瘤が誘発された。従って、これらの因子はヒト脳動脈瘤の発生においても重要な役割をはたすものと考えられた。

実験的脳動脈瘤は、血管分枝部において、頂部あるいは medial defect 部ではなく、亢進した hemodynamic stress のかかる分枝側に偏して発生し、同部で光顕上

認めうる非常に初期の変化は内弾性板の変性、消失であった。従って、同部では亢進した hemodynamic stress のために内皮細胞が傷害され、好中球のライソゾーム由来する酵素などが動脈壁内にいたるとともに、血管壁のエラスターゼ活性も亢進し、内弾性板の退行変性がおこり動脈瘤が発生するものと思われた。また、以上のことから、ヒト脳動脈瘤の発生においては、後天的血管障害性因子が非常に重大な役割を果たすものと考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師菊池晴彦教授ならびに半田肇名誉教授に深甚の謝意を表します。また終始御指導及び御協力いただきました橋本信夫講師ならびに滋賀医科大学病理学教室扶間章忠教授、片岡秀夫技師に心から謝意を表します。そして実験に多くの御協力を頂いた小島正行博士に感謝の意を表します。

References

- 1) Cajander S, Hassler O: Enzymatic destruction of the elastic lamella at the mouth of cerebral berry aneurysm? An ultrastructural study with special regard to the elastic tissue. *Acta Neurologica Scandinavica* 53: 171-181, 1976.
- 2) Carmichael R; Gross defects in the muscular and elastic coats of the larger cerebral arteries. *J Pathol Bacteriol* 57: 345-351, 1945.
- 3) Carmichael R: The pathogenesis of non-inflammatory cerebral aneurysms. *J Pathol Bacteriol* 62: 1-19, 1950.
- 4) Carrel A: Note on the production of kidney insufficiency by reduction of the arterial circulation of the kidney. *Proc Soc Exp Biol Med* 6: 107-108, 1909.
- 5) Forbus WD: On the origin of millitary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull John Hopkins Hosp* 47: 239-284, 1930.
- 6) Glynn LE: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. *J Pathol Bacteriol* 51: 213-222, 1940.
- 7) Grollman A: A simple procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal. *Proc Soc Exp Biol Med* 57: 102-104, 1944.
- 8) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, et al: Saccular cerebral aneurysms in rats: A newly developed animal model of the disease. *Stroke* 14: 857-866, 1983.
- 9) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, et al: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol* 13: 41-45, 1980.
- 10) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, et al:

- Saccular cerebral aneurysms in rats. *A J Pathol* 110: 397-399, 1983.
- 11) Hassler O: Morphological studies on the large cerebral arteries. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 36: 1-154, 1961.
 - 12) Hassler O: Experimental carotid ligation followed by aneurysmal formation and other morphological changes in the circle of Willis. *J Neurosurg* 20: 1-7, 1963.
 - 13) Hazama F, Ozaki T, Amano S: Scanning electron microscopic study of endothelial cells of cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 10: 245-252, 1979.
 - 14) Hazama F, Kataoka H, Yamada E, et al: Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light-microscopic study. *Am J Pathol* 124: 399-404, 1986.
 - 15) Hosoda Y, Iri H: Angiolathyrism. 1. A histological and histochemical study on successive changes of the lathyrific rat aorta. *Acta Pathol Japan* 16: 239-252, 1966.
 - 16) Kayembe KT, Sasahara M, Hazama F: Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke* 15: 846-850, 1984.
 - 17) Keech MK: Electron microscope study of the lathyrific rat aorta. *J Biophysic and Biochem Cytol* 7: 539-557, 1960.
 - 18) Kojima M, Handa H, Hashimoto N, et al: Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Scanning electron microscopic study. *Stroke* 17: 835-841, 1986.
 - 19) Koletsky S: Role of salt and renal mass in experimental hypertension. *Arch Pathol* 68: 11-22, 1959.
 - 20) MacCormic WF, Schmalstieg EJ: The relationship of arterial hypertension to intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 34: 285-287, 1977.
 - 21) Nagata I, Handa H, Hashimoto N, et al: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part VI. Hypertension. *Surg Neurol* 14: 477-479, 1980.
 - 22) Nagata I, Handa H, Hashimoto N, et al: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part VII. Scanning electron microscope study. *Surg Neurol* 16: 291-296, 1981.
 - 23) Østergaard JR, M.Sc EH: Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hypertension and gender. *J Neurosurg* 63: 49-55, 1985.
 - 24) Pope FM, Nicholls AC, Narcisip, et al: Some patients with cerebral aneurysms are deficient in Type III collagen. *Lancet* I, 973-975, 1981.
 - 25) Sekher LN, Heros RC: Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: A review. *Neurosurgery* 8: 248-260, 1981.
 - 26) Stehbens WE: Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 8: 272-285, 1963.
 - 27) Stroria LN, Bohr DF, Vocke L: Experimental hypertension in the hamster. *Amer J Physiol* 179: 154-158, 1954.
 - 28) Tindall GT, Odom GL, Dillon ML, et al: Direction of blood flow in the internal and external carotid arteries following occlusion of the ipsilateral common carotid artery. Observation in 19 patients. *J Neurosurg* 20: 985-994, 1963.
 - 29) Yamada E, Hazama F, Kataoka H, et al: Elastase-like enzyme in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Virchows Arch* 44: 241-245, 1983.